

Katarina Seppälä

Testiprosessi farmaseuttisten lääkeaineiden jauhautuvuudelle

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Insinööri (AMK)

Kemiantekniikan koulutusohjelma

Insinöörityö

21.5.2015

Tekijä Otsikko	Katarina Seppälä Testiprosessi farmaseuttisten lääkeaineiden jauhautuvuudelle
Sivumäärä Aika	27 sivua + 0 liitettä 21.5.2015
Tutkinto	Insinööri (AMK)
Koulutusohjelma	Kemiantekniikan koulutusohjelma
Suuntautumisvaihtoehto	Ympäristötekniikka
Ohjaaja(t)	Opettaja Mika Kosonen Senior Research Scientist Saara Tiittanen
<p>Insinööriyön tarkoituksena oli selvittää muutaman lääkeaineen jauhautumisominaisuuksia puristamalla ne Mecmesin Multitest 2.5 xt laitteella. Puristuksen aikana saatu voima-siirtymä käyrä analysoitiin ja lopuksi jauhamaton sekä jauhettu lääkeaine tutkittiin pyyhkäisyelektronimikroskoopilla ja röntgendiffraktiolaitteella.</p> <p>Orion Oyj oli kiinnostunut selvittämään vaihtoehtoista menetelmää tuotekehitysvaiheessa olevien lääkeaineiden jauhautuvuuteen liittyvien mekaanisten ominaisuuksien määrittämiseksi. Yleensä tällaisia tutkimuksia tehdään melko suurilla näytemäärillä. Usein materiaalia ei kuitenkaan ole paljon saatavilla, joten laboratoriomittakaavan menetelmä olisi tarpeen. Tarkoituksena oli siis testata menetelmää, jossa käytetään vain muutamia grammoja tutkittavaa ainetta. Tässä työssä näytemäärät olivat kolmen gramman luokkaa.</p> <p>Saaduista tuloksista voitiin huomata, ettei työssä käytetty anturi, jonka puristusvoima on 250 N, ollut tarpeeksi voimakas. Heikon puristusvoiman takia jauhautumista ei juurikaan tapahtunut jokaisen aineen kohdalla, jotta saataisiin selkeitä tuloksia. Kuitenkin analyysitulokset olivat oikean suuntaisia ja eri lääkeaineiden kesken voitiin havaita pieniä ominaisuuseroja. Myös voima-siirtymä käyrien -sekä SEM ja XRD analyysien tulokset korreloivat erittäin hyvin.</p>	
Avainsanat	puristus, pyyhkäisyelektronimikroskooppi, röntgendiffraktio, näytemäärä, anturi.

Author Title	Katarina Seppälä Test process for comminution of pharmaceutical substances
Number of Pages Date	27 pages + 0 appendices 21 May 2015
Degree	Bachelor of Engineering
Degree Programme	Chemical Engineering
Specialisation option	Environmental engineering
Instructor(s)	Mika Kosonen, Teacher Saara Tiittanen, Senior Research Scientist
<p>The purpose of this thesis was to study comminution properties of a few pharmaceutical powders by pressing them using a Mecmesin Multitest 2.5 xt device. The resulting force-displacement curve was studied, and finally samples were analyzed with a scanning electron microscope and an x-ray diffraction device.</p> <p>Orion Corporation was interested in finding an alternative method to determining the mechanical properties of a development phase product. In general, relatively large sample volumes are used in such studies. But because there is usually not enough material, a method for small sample volumes would be very useful. The purpose was to test a method where only a few grams of sample material was used. In this thesis project, sample volumes were in the range of 3 g.</p> <p>Conclusions were that the sensor with a compression force of 250 N in this thesis project was not strong enough. Due to the low compression force, comminution did not occur properly in order to obtain clear results and differences between the substances. However, analyses of the results were in the right direction and small differences in mechanical properties could be detected among the substances. Also the results of the force-displacement curves correlated well with those of the SEM and XRD analyses.</p>	
Keywords	comminution, mechanical properties, sample, compression, sensor.

SISÄLLYS

TIIVISTELMÄ

ABSTRACT

1. JOHDANTO
2. Kiinteiden lääkeaineiden mekaaniset ominaisuudet
 - 2.1 Elastisuus ja plastisuus
 - 2.2 Rakenteen rikkoutuminen
3. JAUHAMINEN
 - 3.1 Lääkeaineiden jauhaminen
 - 3.2 Jauheiden puristus
4. KÄYTETYT LAITTEET
 - 4.1 Mecmesin MultiTest 2.5 xt
 - 4.2 Mäntä-sylinteri systeemi
 - 4.3 Röntgendiffraktio (XRD)
 - 4.4 Pyyhkäisyelektronimikroskooppi (SEM)
5. TUTKITUT NÄYTEET
6. MITTAUSTULOKSET JA TULOSTEN KÄSITTELY
 - 6.1 Voima-matka käyrien analysointi
 - 6.1.1 Lääkeaine 1 Erä: AnS2015-0042
 - 6.1.2 Lääkeaine 1 Erä: 1597602
 - 6.1.3 Lääkeaine 2
 - 6.1.4 Laktoosi

6.2 SEM-testien tulokset

6.2.1 Lääkeaine 1 Erä: AnS2015-0042

6.2.2 Lääkeaine 1 Erä: 1597602

6.2.3 Lääkeaine 2

6.2.4 Laktoosi

6.3 XRD-testien tulokset

6.3.1 Lääkeaine 1 Erä: AnS2015-0042

6.3.2 Lääkeaine 1 Erä: 1597602

6.3.3 Lääkeaine 2

6.3.4 Laktoosi

7. MUITA TUTKIMUKSIA MAAILMALLA

8. ONGELMAT TYÖN AIKANA

9. YHTEENVETO

10. LÄHTEET

Lyhenteet

SEM Pyyhkäisyelektronimikroskooppi

XRD Röntgendiffraktiolaite

FWHM Röntgendiffraktiopiikin puoliarvoveveys

1 Johdanto.

Uusia lääkeaineita kehitettäessä olisi hyvä tuntee niiden mekaanisia ominaisuuksia, jotka kertovat kehitettävän aineen käyttäytymisestä sekä jauhettaessa että tabletoitaessa. Koska jatkuvasti kehitetään uusia tuotteita, on hyödyllistä saada enemmän tietoa käytettävien aineiden perusominaisuuksista. Suurin osa farmaseuttisista tuotteista myydään kiinteässä muodossa, kuten tabletteina tai jauheena, esimerkiksi inhalaattoreissa.

Farmaseuttisen tuotteen lopullinen teho riippuu usein siitä, kuinka hyvin lääkeaine kykenee liukenemaan ja sitä kautta imeytymään kehoon. Monien tuotteiden tehokkuus paraneekin selvästi partikkelikokoa pienentämällä. Esimerkiksi inhalaatiotuotteissa käytetyt jauheet tulisivat olla niin pieniä, että ne kulkeutuisivat pienimpiin keuhkorakkuloihin. Tämä tarkoittaa sitä, että aktiivisen aineen partikkelikokoluokka tulisi olla noin 1-3 μm .

Usein farmaseuttisten jauheiden partikkelikokojakaumaa pienennetään jauhamalla erilaisilla myllyillä, joiden jauhamistehokkuus usein perustuu muun muassa iskuun, hirtymiseen ja puristukseen. Tässä työssä käytämme laitetta, joka pienentää partikkelikokoa pelkästään puristamalla.

Työn kokeellisessa osassa on tarkoituksena selvittää muutaman, tuotekehityksen varhaisessa vaiheessa olevan lääkeaineen sekä yhden apuaineen jauhautuvuutta. Tutkimus tapahtuu puristamalla Mecmesin Multitest 2.5 xt -laitteella, jossa on voimamatka anturi. Työhön teetettiin erillinen mäntä-sylinteri systeemi, joka liitettiin anturiin. Sylinterin sisään laitetaan jauhetta, jota puristetaan männän avulla. Ajon tulokset näkyvät voimaa ja siirtymää kuvaavana käyränä laitteeseen kuuluvalla näytöllä. Lopuksi hienonnettu jauhe eli tässä tapauksessa puriste tutkittiin röntgendiffraktiolaitteella sekä pyyhkäisyelektronimikroskoopilla.

2 Kiinteiden lääkeaineiden mekaaniset ominaisuudet

Farmasiassa käytetään paljon jauheita, koska synteesiprosessien tuotteet ovat jauhemaisia. Jauhemaissa muodossa oleva aine voidaan prosessoida edelleen formulaatioiksi lääkevalmistusprosessissa. Formulaatio prosessissa yhdistetään kaikki tarvittavat aineet, kuten apuaine, muita kemiallisia aineita ja vaikuttava lääkeaine, jolloin lopputuotteeksi saadaan lopullinen lääketuote. [1. s.1]

Useimmiten jauheet pyritään hienontamaan mahdollisimman pieneksi. Lisäksi niiden raekokojakauma halutaan tasaiseksi. Tämä ei kuitenkaan ole helppoa, sillä jauhattaessa materiaalissa saattaa tapahtua ei-toivottuja muodonmuutoksia kuten plastisuutta. Ongelmat johtuvat aineille tyypillisistä ominaisuuksista sekä sisäisestä rikkiinäisyydestä, mikä on hyvin ominaista farmaseuttisille jauheille. Farmaseuttisilla kiteillä saattaa olla kidevirheitä 10^{10} - 10^{14} / cm². Verraten esimerkiksi puolijohdeteknologiassa virheitä saattaa esiintyä vain noin 2 / cm². [2. s.1]

Farmaseuttiset aktiiviatteet ovat useimmiten kiinteitä. Molekyylien kiderakenne määrittää pitkälti aineen fysikaaliset ominaisuudet, jotka taas vaikuttavat aineen säilyvyyteen ja liukenemiseen elimistössä. Aineiden mekaanisia ominaisuuksia voidaan selvittää jo hyvin varhaisessa vaiheessa tuotekehitystä.

Kiinteät, farmaseuttiset aineet voidaan jakaa kiteisiin ja amorfisiin. Kiteisillä aineilla on järjestäytynyt kiderakenne, joka toistuu avaruudellisesti samanlaisena. Amorfisten aineiden molekyylinen järjestäytyminen ei taas ole yhtenäistä. Nämä erot vaikuttavat suuresti käsiteltävän aineen fysikaalisiin, mekaanisiin ja kemiallisiin ominaisuuksiin. Vaikka amorfisella aineella on monia hyviä ominaisuuksia, kuten kiteisiä aineita parempi liukenemisnopeus, ovat ne usein kemiallisesti huonommin säilyviä sekä hankalampia käsitellä mekaanisesti. Tämän vuoksi useimmat farmaseuttiset tuotteet ovat kiteisiä.

2.1 Elastisuus ja plastisuus

Farmaseuttisten aineiden jauhamiseen ja tabletointiin vaikuttaa hallitsevasti jauheiden muodonmuutos stressille altistettuna. Muodonmuutos voi näkyä esimerkiksi plastisuutena, elastisuutena, haurasmurtumana tai näiden yhdistelmänä.

Elastinen muodonmuutos on peruutettavissa oleva tapahtuma. Jos ainetta voidaan puristaa tai taivuttaa siten, että se palautuu alkuperäiseen muotoonsa, on kyse elastisuudesta. Sen ilmeneminen on kuitenkin epäedullista, sillä jauheen mekaaninen rakenne voi haurastua liikaa. [3. s.2]

Plastinen muodonmuutos on taas peruuttamaton tapahtuma, joka laukeaa kiderakenteessa olevan virheen seurauksena. Kun aine ei palaudu taivutuksen jälkeen ennalleen, on kyse plastisesta muodonmuutoksesta. Plastisuus on tabletoinnin kannalta edullinen, sillä tableteista usein saadaan laadukkaampia ja ehyempiä. [3. s.3]

2.2 Rakenteen murtuminen

Murtuminen eli fragmentoituminen on peruuttamaton muodonmuutos. Rikkoutumista tapahtuu, kun painetta kasvatetaan tarpeeksi. Jauhehiukkasen ulkomuoto vaikuttaa suuresti sen rikkoutumisfysiikkaan. Esimerkiksi pallomaiset partikkelit eivät murru yhtä helposti kuin karkeat ja kulmikkaat partikkelit. Myös suuret hiukkaset fragmentoituvat helpommin kuin pienet hiukkaset.

Yleensä tabletoitaessa lääkemateriaalin toivotaan olevan plastista. Kuitenkin pieni hauraus on hyväksi, jotta lääkeaine pääsee liukenemaan kehossa. Jos esimerkiksi apuaine on plastista, tulisi lääkeaineen olla enemmän haurasta. [3. s.5]

3 Jauhaminen

Erilaisia jauhamisprosesseja on käytetty jo vuosituhansia sitten. Kuitenkin tieteellisiin tarkoituksiin sopivat jauhamismenetelmät ovat melko nuoria. Niiden kehitys alkoi vasta 1950 -luvun lopulla.

Partikkeleihin, esimerkiksi paineen avulla, kohdistettu stressi saattaa johtaa niiden hajoamiseen. Tätä muodonmuutosta kutsutaan fragmentaatioksi. Partikkelien fragmentaatioon vaikuttaa usein monta tekijää, kuten esimerkiksi syötetty energia ja stressin laatu. Myös lämpötila sekä prosessoitavan materiaalin laatu, kuten partikkelikoko, -muoto, partikkelien homogeenisyys sekä termomekaaniset ominaisuudet, vaikuttavat hajoamisprosessiin. [2. s.9]

3.1 Lääkeaineiden jauhaminen

Farmaseuttisten aineiden raekokojakauma pyritään yleensä saamaan mahdollisimman pieneksi sekä homogeeniseksi. Hienonnuksen onnistumien riippuu itse materiaalin ominaisuuksien lisäksi jauhatusmekanismista, kuten esimerkiksi myllytyypistä. Farmasiassa yleisimmin käytettyjä hienonnuslaitteita ovat ilmasuihkumyllyt ja iskumyllyt. [2. s.1]

3.2 Jauheiden puristus

Tässä työssä tutkitaan lääkejauheen mekaanisia muutoksia puristamalla, jolloin yleensä myös tapahtuu jauhautumista. Prosessi tapahtuu sylinterimäisessä astiassa, männän puristaessa jauhetta lopulta tablettimaiseen muotoon. Puristusprosessiin kuuluu muun muassa seuraavanlaisia vaiheita:

1. Jauhe kaadetaan muottiin, jonka jälkeen aloitetaan puristaminen
2. Alkaa jauhepartikkelien uudelleenjärjestäytyminen.
3. Jauheessa syntyy elastisuutta
4. Jauhepartikkelit muotoutuvat plastisiksi
5. partikkelirakenteiden särkyminen eli fragmentoituminen
6. Uudenlaisten sidosten muodostuminen

Nämä vaiheet eivät aina toteudu edeltävässä järjestyksessä. Osa näistä prosessivaiheista saattaa tapahtua samanaikaisesti ja osaa ei esiinny ollenkaan puristuksen aikana. Jauheen sisäiset ominaisuudet vaikuttavat tähän suuresti.

Puristaessa jauhepartikkelit alkavat ensin uudelleenjärjestäytymään ja tämän myötä tiivistymään. Tiivistyminen jatkuu kunnes hiukkaset eivät enää voi uudelleenjärjestäytyä muotoa muuttamatta. Paineen kasvaessa tarpeeksi, alkaa jauhepartikkelien muodonmuutosprosessi, jossa saattaa tapahtua esimerkiksi elastoitumista tai plastisuutta sekä kiderakenteen rikkoutumista.

Jauhepakkauksen tiheys suurenee, jolloin partikkelit pääsevät mahdollisimman lähelle toisiaan. Nyt alkaa syntyä sidoksia, joiden ansiosta tabletista saadaan luja. [3. s.4]

4 Käytetyt laitteet

4.1 Mecmesin MultiTest 2.5 xt

Mecmesin MultiTest 2.5 xt mittaa voimaa ja siirtymää. [kuva 1.] Laitteen pystysuoraan osaan on liitetty, ylös ja alas liikkuva, voima- anturi. Anturin puristusvoima on maksimissaan 250 N, mutta ajot voidaan suorittaa vain 200 N asti.

Näytölle piirtyy voimaa ja siirtymää kuvaava käyrä, josta saadaan selville jauheen puristamiseen käytettyä voimaa tietyllä siirtymällä. Käyrästä saadaan selville, kuinka paljon aine puristuu kasaan tietyllä voimalla. Voidaan siis päätellä kuinka helposti aine antaa periksi. Ajo-ohjelma tehdään ensin kannettavalla tietokoneella, jonka jälkeen se siirretään laitteelle USB liittimen avulla. Kun ohjelma on siirretty laitteeseen, voidaan sitä tarkastella laitteen omalta näytöltä ja ajo suorittaa. [Kuva 1.]

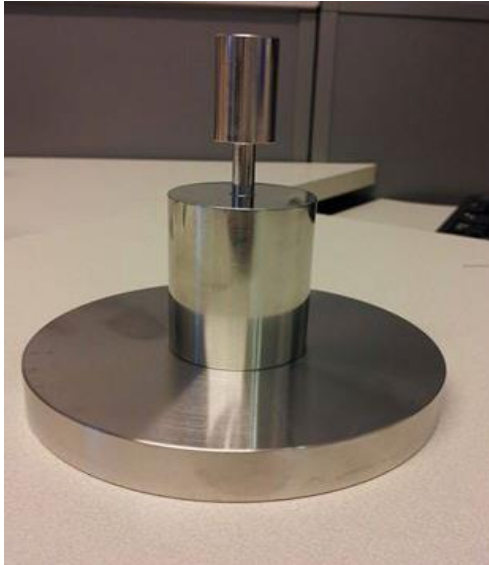


Kuva 1. Mecmesin MultiTest 2.5 xt, johon liitettynä 250 N voima-matka anturi

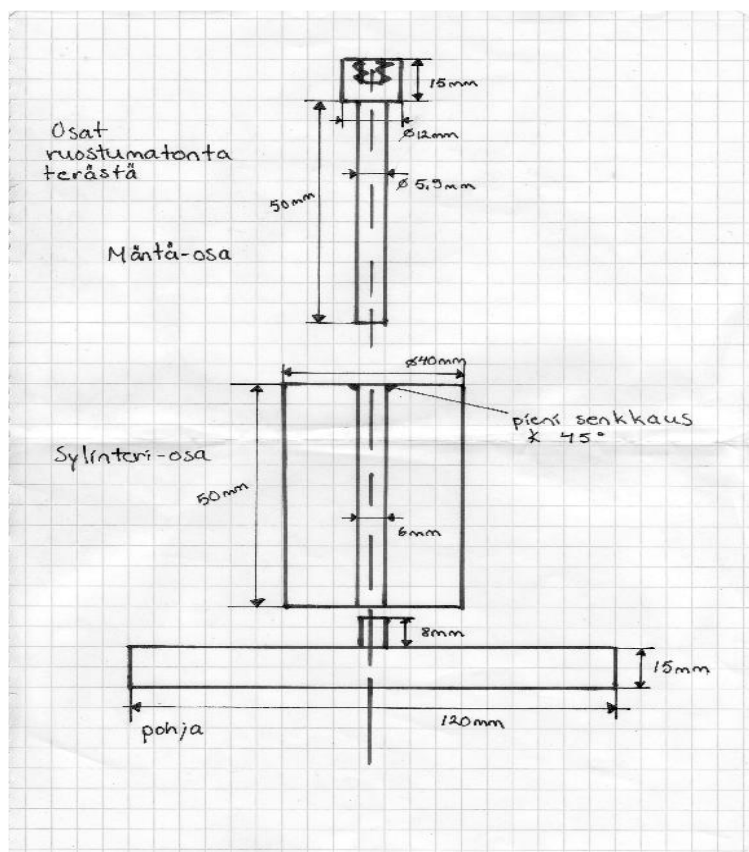
4.2 Mäntä-sylinteri systeemi

Tähän työhön suunniteltiin ja teetettiin pieni lisä-osa, joka koostuu sylinterimäisestä osasta sekä männästä. Sylinterin keskellä on pieni reikä, johon jauhattava näyte laitetaan. Mäntä taas puristaa jauhetta sylinterin sisällä. Sylinteri ja mäntä ovat valmistettu ruostumattomasta teräksestä. [Kuva 2 ja 3]

Laite tulisi valmistaa kovasta ruostumattomasta teräksestä, jotta käyttö olisi mahdollisimman tehokasta ja mielekästä. Tässä työssä käytettiin sattumalta melko pehmeää materiaalia, mikä johti mäntäosan taipumiseen sylinterin sisällä. Tämä hankaloitti kokeiden suoritusta.



Kuva 2. Työssä käytetty, ruostumattomasta teräksestä valmistettu mäntä-sylinterisysteemi. Tässä mäntä on pystyssä sylinterin sisässä.



Kuva 3. Mäntä, sylinteri ja pohja. Mittapiirustus. Männän päässä ruuvi-osa, joka kierrettiin voima anturiin.

Laitteen suunnittelussa mitoituksen kanssa täytyy olla tarkka. Männän tulee kulkea sujuvasti sylinterin sisällä. Pintojen välinen kitka saa aikaan ylimääräistä painetta, joka aiheuttaa virhettä voima-matka käyrään. Kuitenkin rako männän ja sylinterin välillä tulee olla mahdollisimman pieni, jotta puristaessa jauhe ei pääse karkaamaan sylinterin sisäreunaa pitkin ylös.

4.3 Röntgendiffraktio (XRD)

Tämän laitteen toiminta perustuu röntgensäteiden diffraktio-ilmiöön. Röntgendiffraktion avulla saadaan tietoa kiteisen aineen kiderakenteesta ja kuinka se on järjestäytynyt atomitasolla. Tutkimus suoritetaan röntgendiffraktiolaitteella [Kuva 4.]

Röntgendiffraktiossa röntgen-aalto muuttaa suuntaa osuessaan johonkin rakoon tai esteeseen. Röntgenlaitteiston detektorilla havainnoidaan kussakin kidesuunnassa diffraktoituneet röntgensäteet. Tätä kautta saadaan kullekin kiteiselle aineelle ominainen röntgendiffraktiogrammi, jossa diffraktiopiikkien intensiteetit ja paikat karakterisoivat aineen kiderakenteen. [4. s.2 ja 3]

Piikkien puoliarvoleveydestä (FWHM) voidaan laskea näytteen suhteellinen kiteisyysarvo. Mitä leveämpi piikki on, sitä enemmän näytteessä on kidevirheitä. Puoliarvoleveys tarkoittaa piikin puolesta välistä mitattua leveyttä. [5. s.1]

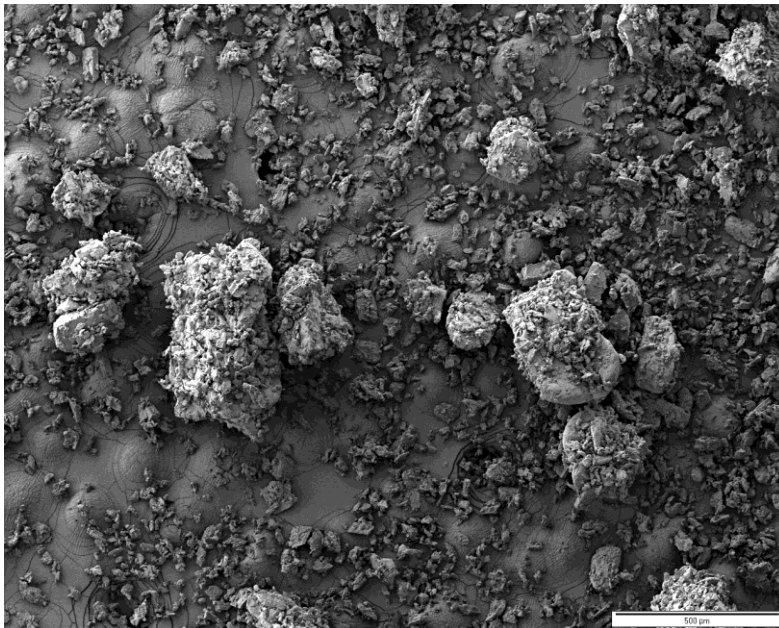


Kuva 4. Röntgendiffraktiolaite

Tässä työssä lasketaan jokaiselle näytteelle viiden piikin puoliarvoveydet röntgendiffraktiolaitteessa olevalla ohjelmalla. Tämän jälkeen lasketaan saatujen puoliarvoveyksien keskiarvot manuaalisesti. Verrattiin jauheen ja puristeen välistä kidevirhemuutosta prosentteina. Mitä enemmän näytettä käsitellään mekaanisesti sitä enemmän yleensä kidevirheitä esiintyy.

4.4 Pyyhkäisyelektronimikroskooppi (SEM)

Pyyhkäisyelektronimikroskoopilla tutkitaan pääasiassa näytteen pintaa. Toiminta perustuu elektronien takaisinsirontaan. Kuva muodostetaan pyyhkimällä näytteen pintaa elektronisuihkulla. Elektronien sirottuessa materiaalin pinnasta saadaan näytölle kolmiulotteinen kuva. [Kuva 5.] Pyyhkäisyelektronimikroskoopilla [Kuva 6.] on erinomainen syvyystarkkuus. Se saattaa erottaa jopa 2 nanometrin kokoisia partikkeleja ja rakenteita. Tässä työssä tutkimme pääasiassa näytteen keskimääräisen raekoon ja pinnan rakenteen muutosta jauheen ja puristeen välillä. [6. s.3]



Kuva 5. Kolmiulotteinen SEM kuva. tämä kuva on 50 kertainen suurennos.

SEM kuvien tulkinta ei ole aivan yksiselitteistä. Eri henkilöt saattavat nähdä hyvinkin erilaisia asioita. Kuitenkin esimerkiksi raekokojen muutokset on melko helppo havaita

kuvien perusteella. Kuvan alakulmassa on mitta-asteikko, joka saattaa osoittaa esimerkiksi 500 μm pituisen matkan. [Kuva 5.]



Kuva 6. Pyyhkäisyelektronimikroskooppi (SEM)

5 Tutkitut näytteet

5.1 Lääkeaine 1

Erä: AnS2015-0042

Erä: 1597602

Tästä aineesta tutkittiin kahta, hiukan toisistaan poikkeavaa erää.

Lääkeaineen tuotekehitysprosessissa pyritään löytämään optimaalisin synteesiprosessi, jolla pystytään valmistamaan lääkeainetta toistettavasti. Tämän vuoksi valmistetaan useampia erilaisia eriä.

5.2 Lääkeaine 2

Tämä aine tunnetaan vaikeasti jauhautuvana eikä sen mekaanisia ominaisuuksia muutenkaan tunnea hyvin. Lääkeaine 2 on vaikuttava aine syöpälääkkeessä.

5.3 Laktoosi

Laktoosia käytetään paljon apuaineena lääkevalmisteissa.

6 Mittaustulokset ja tulosten käsittely

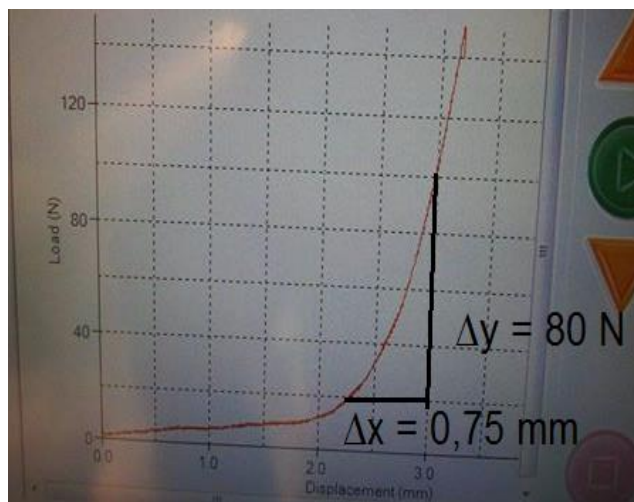
6.1 Voima-siirtymä käyrien tulokset

Mecmesin Multitest 2.5 xt laitteen kanssa esiintyi muutamia ongelmia, joista yksi oli, ettei saatua käyrää voitu siirtää sopivalle tiedostolle ja edespäin USB-tikulle. Kuvaajista otettiin valokuvat. [Kuva 6, 7, 8 ja 9]

Jokaisesta tutkittavasta näytteestä tehtiin kaksi toistokoetta. Tuloksissa esitetty edustavampi käyrä.

Jokaisen aineen kuvaajasta laskettiin siirtymä, kun puristus tapahtui välillä 20 N -100 N. Lääkeaine 1 erät AnS2015-0042 ja 1597602 tiedetään helposti jauhautuviksi. Myös laktoosi on melko pehmeä apuaine, mutta lääkeaine 2 tunnetaan vaikeasti jauhautuvana. Yleensä pehmeämmät ja helpommin jauhautuvat aineet antavat pidemmän siirtymän voima-matka käyrällä. Huonommin jauhautuva ja kiteinen aine ei puristu yhtä helposti. Siirtymä on siis lyhyt tällaisilla aineilla.

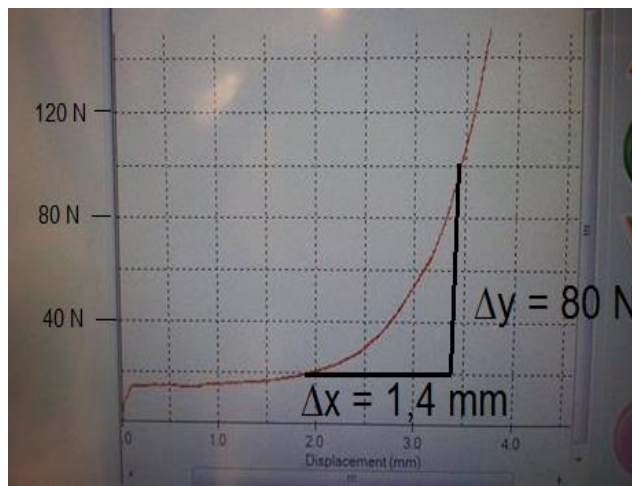
6.1.1 Lääkeaine 1 Erä: AnS2015-0042



Kuva 7. Puristus prosessista saatu kuvaaja. Y-akselilla voima (N) ja x-akselilla siirtymä (mm).

Kun $\Delta y = 80 \text{ N}$ saadaan silmämääräisesti laskettuna $\Delta x = (3,0 - 2,25) \text{ mm} = 0,75 \text{ mm}$

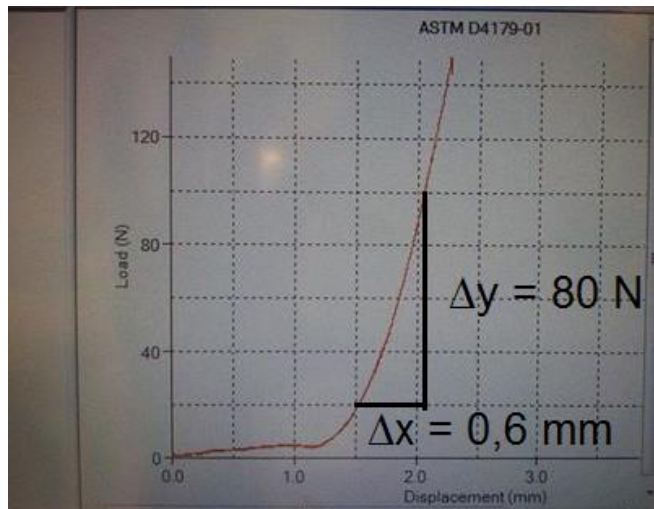
6.1.2 Lääkeaine1 Erä: 1597602



Kuva 8. Voimaa ja siirtymää kuvaava käyrä. Y-akselilla voima (N) ja x-akselilla siirtymä (mm).

Kun $\Delta y = 80 \text{ N}$ saadaan silmämääräisesti laskettuna $\Delta x = (3,4 - 2,0) \text{ mm} = 1,4 \text{ mm}$

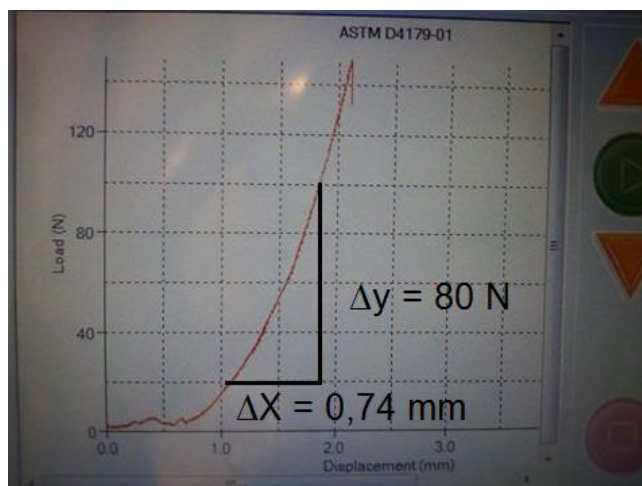
6.1.3 Lääkeaine 2



Kuva 9. Käyrä, jossa y-akselilla voima (N) ja x-akselilla siirtymä (mm).

Kun $\Delta y = 80 \text{ N}$ saadaan silmämääräisesti laskettuna $\Delta x = (2,1 - 1,5) \text{ mm} = 0,6 \text{ mm}$

6.1.4 Laktoosi



Kuva 10. Puristusprosessista saatu kuvaaja, jossa y-akselilla voima (N) ja x-akselilla siirtymä (mm).

Kun $\Delta y = 80 \text{ N}$ saadaan silmämääräisesti laskettuna $\Delta x = (1,83 - 1,09) \text{ mm} = 0,74 \text{ mm}$

Huomataan, että helposti jauhautuvilla aineilla puristuksen aikana tapahtunut siirtymä oli pidempi kuin vaikeammin jauhautuvalla aineella.

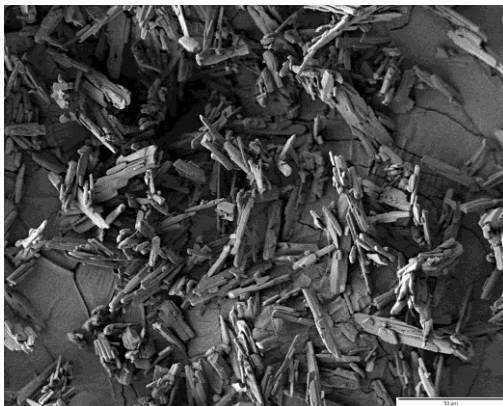
6.2 SEM –testien tulokset

Koska tässä työssä käytetyssä menetelmässä anturin puristusvoima on melko heikko eikä siten jauhautumista tapahtunut riittävästi, ovat tulokset jauheiden ja puristeiden välillä hyvin pienet.

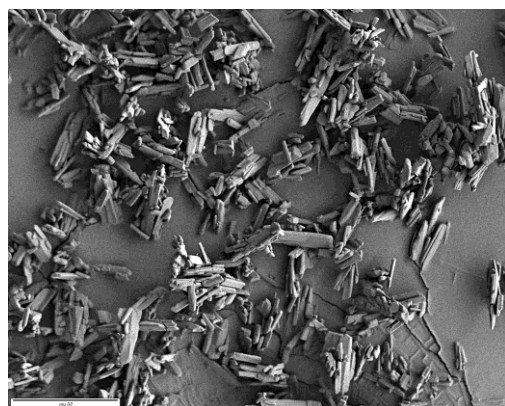
Verrataan 50 kertaisia suurennoksia ennen ja jälkeen puristuksen, sekä 500 kertaisia suurennoksia ennen ja jälkeen puristuksen.

6.2.1 Lääkeaine 1 Erä: AnS2015-0042

50 kertaiset suurennokset ennen ja jälkeen puristuksen. [Kuva 11 ja 12]



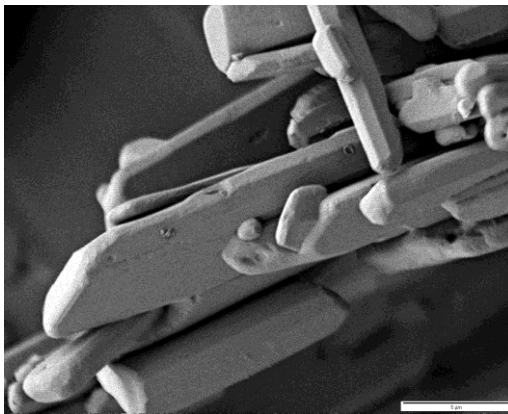
Kuva 11. Ennen puristusta.



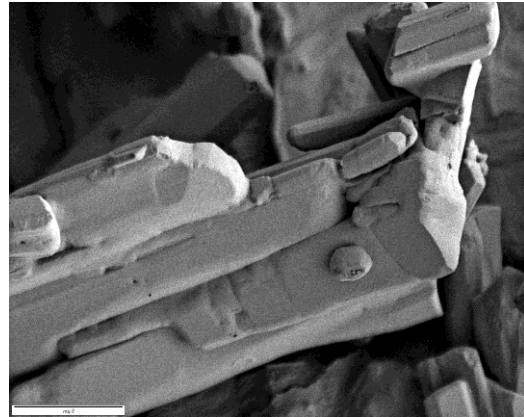
Kuva 12. Puristettu jauhe.

Kun tarkastellaan ennen ja jälkeen kuvia, voidaan havaita neulasmaisten kiteiden hiukan pienentyneen puristamisen jälkeen.

500 kertaiset suurennokset ennen ja jälkeen puristuksen. [Kuva 13 ja 14]



Kuva 13. Ennen puristusta.

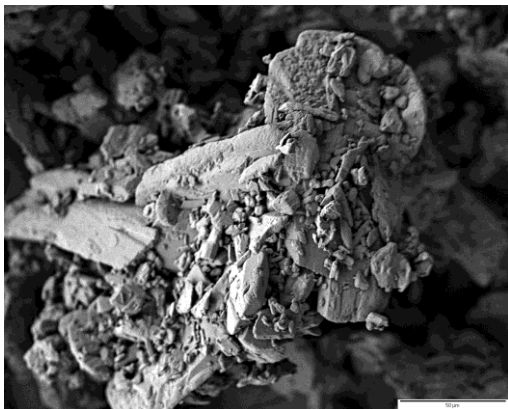


Kuva 14. Puristettu jauhe.

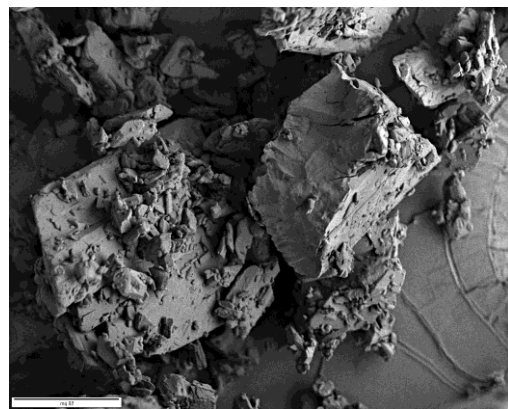
Kuvista voidaan tulkita, ettei taas suurta muutosta ole tapahtunut. Kuitenkin puristuksen vaikutuksesta kide näyttää menevän hiukan kasaan. Molekyylien väliset sitovat voimat ovat saattaneet vahvistua mekaanisen rasituksen ansiosta, jolloin kiderakenteet ovat lähestyneet toisiaan ja rakenteesta tulee kompaktimpi.

6.2.2 Lääkeaine 1 Erä: 1597602

50 kertaiset suurennokset ennen ja jälkeen puristuksen. [Kuva 15 ja 16]



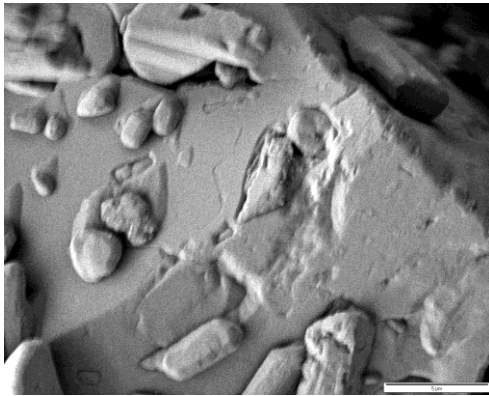
Kuva 15. Ennen puristusta.



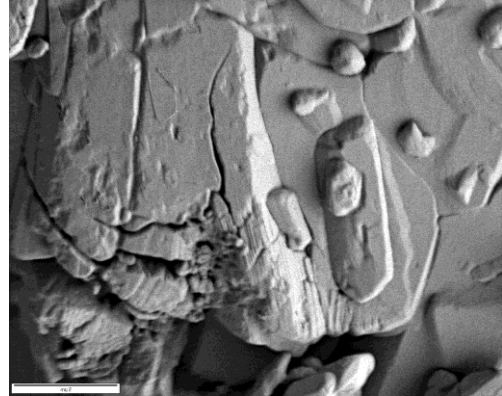
Kuva 16. Puristettu jauhe.

Puristetussa jauheessa havaitaan olevan pienempiä rakeita. Jauheen rakenne on hieman rikkoutunut.

500 kertaiset suurennokset ennen ja jälkeen puristuksen. [Kuva 17 ja 18]



Kuva 17. Ennen puristusta. 5 µm



Kuva 18. Puristettu jauhe. 5 µm

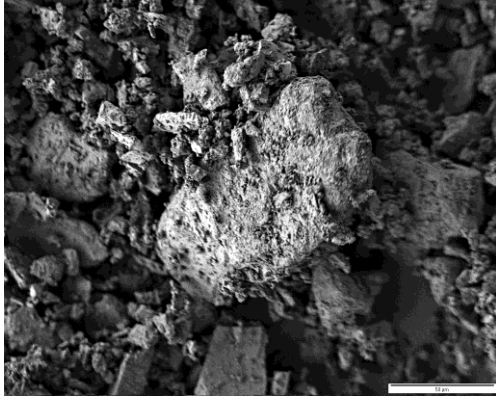
Nämä suurennokset näyttävät tukevan 50 kertaisista suurennoksista saatuja havaintoja. Puristuksissa olleessa partikkelissa on halkeamia, jotka ovat mahdollisesti aiheutuneet pintaan kohdistuneesta mekaanisesta rasituksesta.

6.2.3 Lääkeaine 2

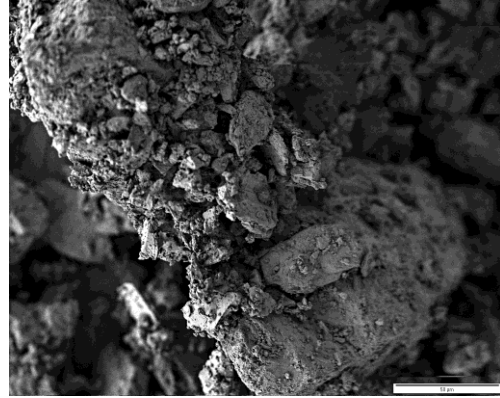
Tällä lääkeaineella on hyvin erityislaatuinen kideasu. Kuvaa ei ole esitetty salassapidon ja tuotekehityksen turvaamisen vuoksi. SEM-kuvien perusteella eroja ei juuri huomattu alkuperäisen jauheen ja puristeen välillä.

6.2.4 Laktoosi

50 kertaisten suurennokset ennen ja jälkeen puristuksen. [kuva 19 ja 20]



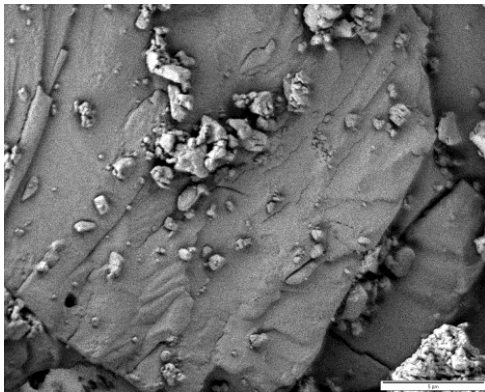
Kuva 19. Ennen puristusta.



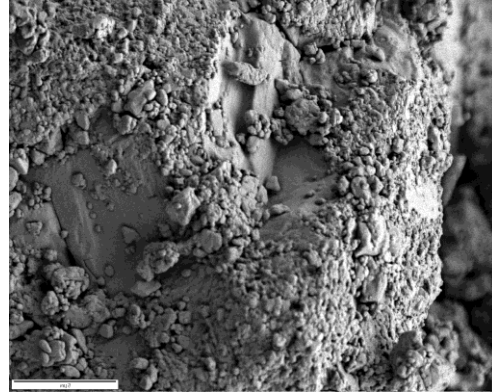
Kuva 20. Puristettu jauhe.

Laktoosin kohdalla puristus näyttää aiheuttavan tiivistymistä jauhepartikkelien kesken. Verrattuna muihin näytteisiin tämä aine säilyi, puristuksen jälkeen, parhaiten tablettimaisessa muodossa.

500 kertaisten suurennokset ennen ja jälkeen puristuksen. [Kuva 21 ja 22]



Kuva 21. Ennen puristusta.



Kuva 22. Puristettu jauhe.

Puristus näyttää aiheuttavan sähköisyyttä, sillä puristetun jauhepartikkelin pinnalla on selvästi enemmän pieniä partikkeleita kuin alkuperäisen näytteen pinnalla. Mekaaninen rasitus aiheuttaa sähköistymistä tämän aineen kohdalla.

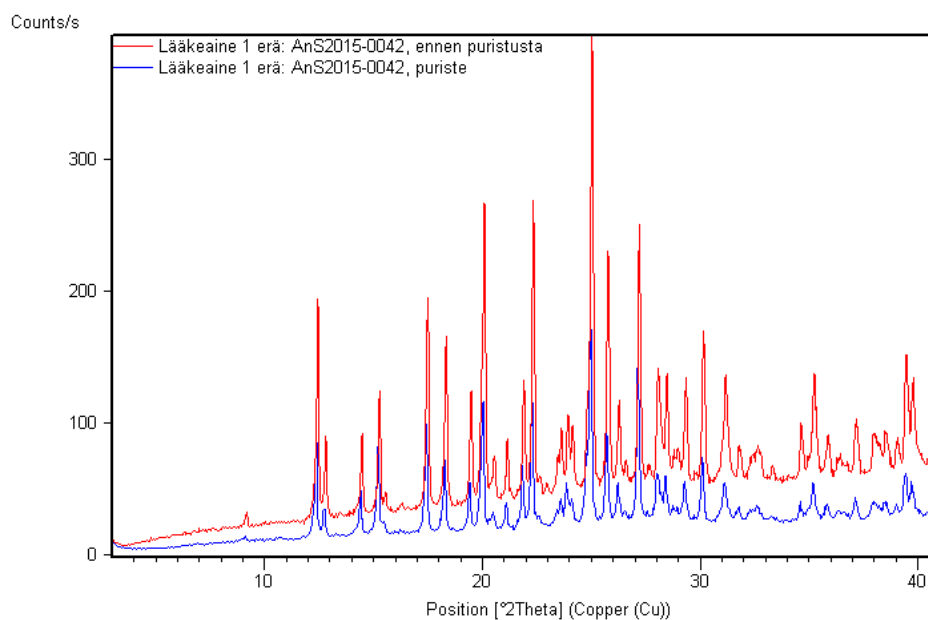
6.3 XRD-testien tulokset

Tutkimme suhteellisen kiteisyysarvon muutosta näytettä puristaessa. Huomasimme että kidevirheiden määrä kasvoi. Ero alkuperäiseen jauheeseen ei tosin ollut suuri.

Piikin puoliarvoveveys FWHM on ilmoitettu yksikössä °2Th.

Kunkin näytteen XRD-kuvaajalta valittiin viisi edustavaa piikkiä, joista laskettiin puoliarvoveydet. [Kuva 23, 24,25 ja 26]

6.3.1 Lääkeaine 1 Erä: AnS2015-0042



Kuva 23. Kuvassa röntgendiffraktiopiikit. Näyte ennen ja jälkeen puristuksen.

Taulukko 1. Piikit ja niiden puoliarvoleveydet jauhenäytteestä.

Ennen puristusta (jauhe)	
Piikki	FWHM (°2Th.)
12.43	0.1077
12.79	0.1088
14.45	0.1130
17.47	0.1349
18.31	0.1119
Keskiarvo	0.1153

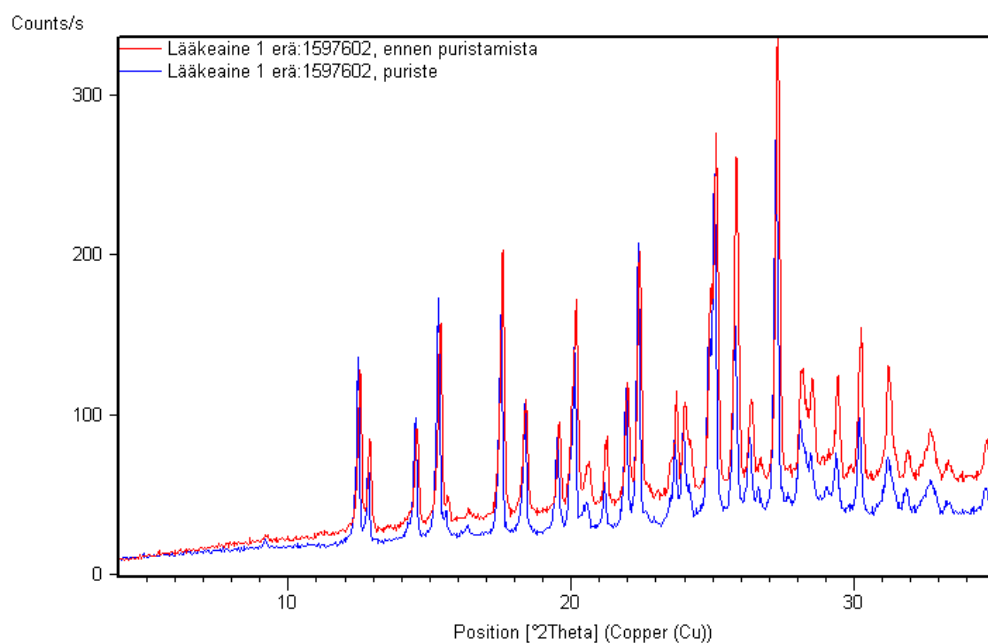
Taulukko 2. Piikit ja niiden puoliarvoleveydet puristeesta.

Puristamisen jälkeen (puriste)	
Piikki	FWHM (°2Th.)
12.35	0.1195
12.71	0.1219
14.38	0.1175
17.41	0.1297
18.24	0.1079
Keskiarvo	0.1193

Lasketaan puristeen suhteellinen kiteisyysarvo:

$$\text{Suhteellinen kiteisyysarvo} = \frac{0,1153}{0,1193} \cdot 100\% \approx 97\%$$

6.3.2 Lääkeaine 1 Erä: 1597602



Kuva 24. Kuvassa röntgendiffraktiopiikit. Näyte ennen ja jälkeen puristuksen.

Taulukko 4. Piikit ja niiden puoliarvoleveydet puristeesta.

Ennen puristusta (jauhe)	
Piikki	FWHM (°2Th.)
14.49	0.1166
15.30	0.1149
17.51	0.1274
18.36	0.1043
19.50	0.1222
Keksiarvo	0.1171

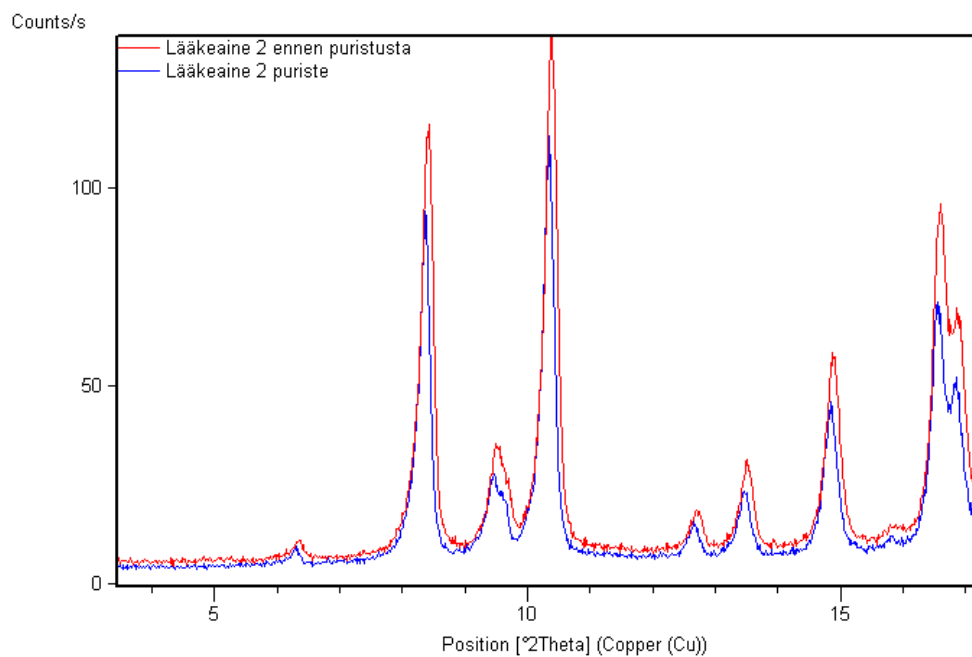
Taulukko 3. Piikit ja niiden puoliarvoleveydet jauhenäytteestä.

Puristamisen jälkeen (puriste)	
Piikki	FWHM (°2Th.)
14.54	0.1432
15.35	0.1820
17.57	0.1440
18.39	0.2136
19.57	0.1427
Keskiarvo	0.1651

Lasketaan puristeen suhteellinen kiteisyysarvo:

$$\text{Suhteellinen kiteisyysarvo} = \frac{0,1171}{0,1651} \cdot 100\% \approx 71\%$$

6.3.3 Lääkeaine 2



Kuva 25. Kuvassa röntgendiffraktiopiikit. Näyte ennen ja jälkeen puristuksen.

Taulukko 5. Piikit ja niiden puoliarvoveydet jauhenäytteestä.

Ennen puristusta (jauhe)	
Piikki	FWHM (°2Th.)
8.39	0.2464
8.47	0.0745
10.37	0.2258
12.69	0.2166
14.86	0.2553
Keskiarvo	0.2037

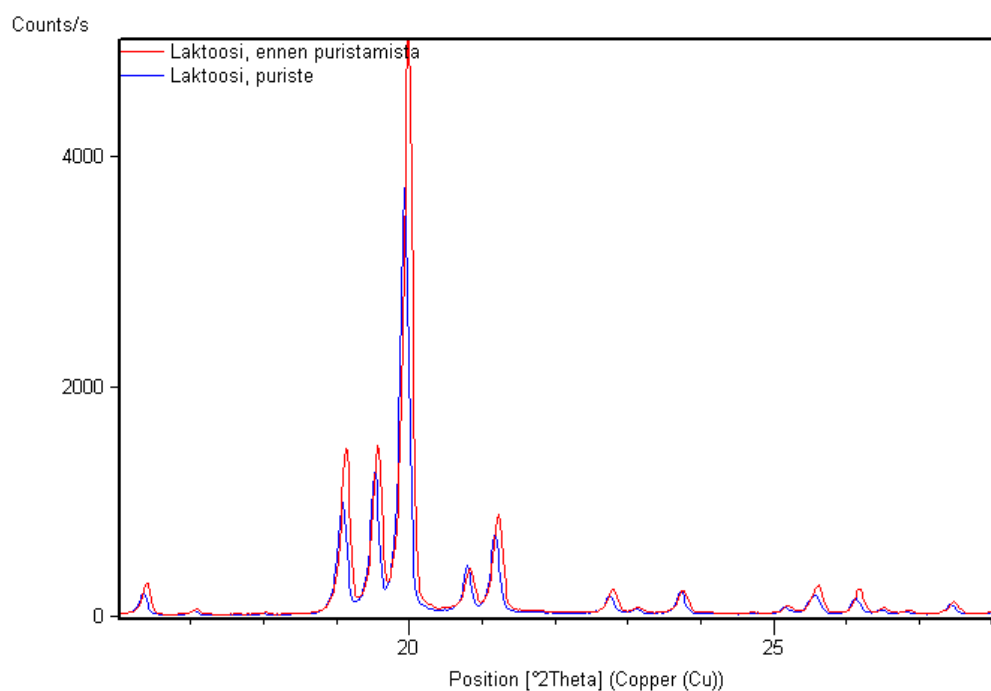
Taulukko 6. Piikit ja niiden puoliarvoveydet puristeesta.

Puristamisen jälkeen (puriste)	
Piikki	FWHM (°2Th.)
8.26	0.4068
8.37	0.1488
10.32	0.2091
12.65	0.2148
14.83	0.2459
Keskiarvo	0.2451

Lasketaan puristeen suhteellinen kiteisyysarvo:

$$\text{Suhteellinen kiteisyysarvo} = \frac{0,2037}{0,2451} \cdot 100\% \approx 83\%$$

6.3.4 Laktoosi



Kuva 26. Kuvassa röntgendiffraktiopiikit. Näyte ennen ja jälkeen puristuksen.

Taulukko 7. Piikit ja niiden puoliarvoleveydet jauhenäytteestä

Ennen puristusta (jauhe)	
Piikki	FWHM (°2Th.)
12.49	0.1060
16.38	0.1141
19.11	0.1226
19.55	0.1278
19.97	0.1210
Keksiarvo	0.1183

Taulukko 8. Piikit ja niiden puoliarvoleveydet puristeesta

Puristamisen jälkeen (puriste)	
Piikki	FWHM (°2Th.)
12.45	0.0986
16.33	0.1092
19.06	0.1247
19.51	0.1158
19.92	0.1154
Keskiarvo	0.1127

Lasketaan puristeen suhteellinen kiteisyysarvo:

$$\text{Suhteellinen kiteisyysarvo} = \frac{0,1127}{0,1183} \cdot 100\% \approx 95\%$$

Taulukko 9. Tutkittavien aineiden suhteelliset kiteisyysarvot

Tutkittava aine	Jauhetun näytteen suhteellinen kiteisyysarvo
Lääkeaine1 Erä: AnS2015-0042	≈ 97%
Lääkeaine1 Erä: 1597602	≈ 71%
Lääkeaine 2	≈ 83%
Laktoosi	≈ 95%

Voidaan huomata, etteivät puristeiden suhteelliset kiteisyysarvot eroa paljon alkuperäisistä jauheista. Tämä mahdollisesti kertoo, ettei jauhautumista ole tapahtunut huomattavasti puristuksen aikana. [Taulukko 9.]

Kuitenkin lääkeaineen 1 kohdalla kahden eri erän välillä havaitaan pieni ero (97% vs. 71%), eli eri synteesisprosessien välillä voi olla hieman eroa aineen jauhautuvuudessa.

7 Muita tutkimuksia maailmalla

Lääkeaineiden jauhautuvuus pienillä pitoisuuksilla on melko uusi tutkimusalue, minkä vuoksi myös varteenotettavan tutkimustiedon löytäminen on vaikeaa. Matthias Meier teki vuonna 2010 väitöskirjan, jossa hän tutki lääkeaineiden mekaanisia ominaisuuksia pienillä näytemäärillä. Osan kokeista hän suoritti jopa yhden partikkelin näytemäärällä.

Tutkimuksissa käytettiin kahta erilaista lääkeainetta, lääkeaine A ja lääkeaine B sekä laktoosia. Viimeisin tunnetaan erittäin hyvin jauhautuvana aineena kuin taas lääkeaine A on hyvin hankalasti jauhautuva.

Pääasiassa tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää sekä jauheiden rikkoutumismekanismeja että niiden valumisominaisuuksia, joihin vaikuttavat hyvin pitkälti jauhepartikkelien väliset vuorovaikutukset. Mekaaniset ominaisuudet tutkittiin kahdella erilaisella myllyllä jauhetuista pienistä näytemääristä. Lääkeaineiden pintaominaisuuksia ja jauhepartikkelienvälisiä vuorovaikutuksia tutkittiin shear testing:llä sekä atomivoimamikroskoopilla ja kaasukromatografilla. Partikkelikokojakauman muutoksen Meier selvitti laser diffraktiolaitteella.

Meierin käyttämät menetelmät antoivat hyviä tuloksia. Kuitenkin tutkimusalue on hyvin hankala ja siitä herää jatkuvasti uusia kysymksiä, kuten esimerkiksi miten tulokset muuttuisivat, jos käytetään erilaista menetelmää aiheuttamaan mekaanista stressiä jauheelle. Myös eri aikoihin valmistetut erät saattavat käyttäytyä toisistaan poikkeavalla tavalla jauhettaessa. Tutkittaessa lääkeaineen mekaanisia ominaisuuksia, tulisi tutkimusolosuhteet olla aina samanlaiset, jottei samaa ainetta tutkittaessa variaatiota tapahtuisi.

8 Ongelmat työn aikana

Sujuvaa työkulkua rajoittivat erilaiset tekniset ongelmat. Mecmesin Multitest 2.5 xt on, kaksi vuotta aiemmin, Orionin fysikaaliseen laboratorioon toimitettu laite. Koska tässä työssä tarvittiin hieman monimutkaisempaa ajo-ohjelmaa, täytyi ohjelmointi ensin tehdä kannettavalla tietokoneella. Vähäisen käytön vuoksi ei tiedetty, ettei laite kykene synkronoimaan tietokoneen kanssa. Ongelma saatiin lopulta ratkaistua, mutta tämän selvittäminen vei huomattavan paljon aikaa.

Myös teetetty mäntä-sylinterisysteemi tuotti ongelmia. Mäntä vääntyi tuntemattomasta syystä painettaessa sylinterin sisään. Molemmat osat vaurioituivat ja ne jouduttiin hiomaan kahteen kertaan. Kuitenkin mäntä-sylinterisysteemin valmistuksessa käytetty ruostumaton teräs on melko pehmeää, jolloin myös taipuminen on mahdollista.

9 Johtopäätökset

Tulosten perusteella tällainen tutkimusmenetelmä voisi toimia. Puristuksesta saatiin hyviä käyriä, joista voidaan tulkita aineen ominaisuuksia. Kuitenkin voima anturin maksimi voima tulisi mielestäni olla huomattavasti suurempi kuin 200 N. Jos jauhe hienontuisi enemmän puristuksessa, olisi tulosten tulkitseminen helpompaa ja vartenotettavampaa.

Eri analyysit kuitenkin korreloivat toistensa kanssa. Voima-siirtymä käyrät olivat hyviä, ottaen huomioon näiden neljän aineen erilaiset jauhautuvuusherkkyydet. Röntgendiffraktiossa huomattiin kidevirheiden määrän kasvua eli suhteellisen kiteisyysarvon pientymistä verrattaessa jokaista puristenäytettä sitä vastaavaan alkuperäiseen näytteeseen. Eli jonkinlaista jauhautumista tapahtui. SEM-kuvissa tosin nähtiin vain hyvin pieniä eroja alkuperäisen jauheen ja puristeen välillä.

Työssä käytetty Mecmesin multitest 2.5 xt oli melko vaikea laite käyttää. Vaikka ajo-ohjelma voidaan siirtää tietokoneelta USB tikun avulla laitteelle, olisi ohjelmointi suoraan tietokoneelta huomattavasti helpompaa. Myös useat toiminnot, kuten ajotulosten siirtäminen Excel-tiedostolle, olivat hankalia toteuttaa. Tämä toisi varmasti ongelmia, jos menetelmä otettaisiin käyttöön.

Mäntä-sylinterisysteemin valmistamiseen käytetty ruostumaton teräs oli liian pehmeää. Kuitenkin uskon, että systeemi olisi toimiva, jos valmistusmateriaali olisi tarpeeksi lujaa, ruostumatonta terästä.

On kuitenkin otettava huomioon, että tämän insinöörityön puitteissa tehdyt tutkimukset ovat vain hieman suuntaa-antavia. Esimerkiksi voima-siirtymä ajoihin olisi hyvä saada reilusti enemmän toistokokeita, jotta tuloksia voisi varmemmalla pohjalla tutkia. Jo pienet vaihtelut esimerkiksi ainemäärissä saattavat vaikuttaa tuloksiin suuresti.

Lähteet

1. Farmaseuttinen formulaatio. (WWW-dokumentti.)
<http://spacebimbom.com/kategoriat/talo-ja-puutarha/farmaseuttinen-formulaatio.php> .3.4.2015
2. Matthias Meier. Developement of predictive tools for the characterisation of milling behaviour of pharmaceutical powders, Logos Verlag Berlin GmbH, 2010.
3. Farmaseuttisten jauheiden puristaminen (WWW-dokumentti.)
[Phhttp://www.pharmtech.helsinki.fi/seminaarit/vanhat/leenaihalainen.pdf](http://www.pharmtech.helsinki.fi/seminaarit/vanhat/leenaihalainen.pdf)
.25.3.2015
4. Röntgendiffraktio. (WWW-dokumentti.)
<http://physics.aalto.fi/pub/kurssit/Tfy-3.15xx/Teoria/tyo47.pdf> . 19.4.2015
5. Röntgendiffraktiopiikin puoliarvoleveys. (WWW-dokumentti.)
<http://fi.wikipedia.org/wiki/Puoliarvoleveys>.
6. Kaarina Pihakaski. Elektronimikroskopian perusteita, painotalo Gill Oy, 1977.

